

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



⑪

Offenlegungsschrift 24 54 137

⑫

Aktenzeichen: P 24 54 137.5-44

⑬

Anmeldetag: 14. 11. 74

⑭

Offenlegungstag: 20. 5. 76

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑲

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 3-Methylpyrazolcarbonsäure-(5)

⑳

Anmelder: Fa. Johann A. Wülfing, 4040 Neuss

㉑

Erfinder: Busch, Wolfgang, 3220 Alfeld; Tauscher, Manfred, Dipl.-Chem. Dr.,
3212 Gronau

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN
PATENTANWÄLTE

MÜNCHEN 40,
CLEMENSSTRASSE 30
TELEFON: 34 50 67
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX: 5-29 686

2454137

J 312 C

14. November 1974

(J/k)

JOHANN A. WÜLFING,

Neuss / Rhein

" Verfahren zur Herstellung von 3-Methylpyrazol-carbonsäure-(5)"

Die 3-Methylpyrazolcarbonsäure-(5), im folgenden MPC genannt, ist als Reaktionskomponente für eine Vielzahl von Derivaten, die pharmazeutischen Zwecken dienen, von grosser Bedeutung.

Ihre Darstellung kann nach den Reaktionen, die in den Arbeiten von Max Coenen et al (J. prakt. Chem., 4. Reihe, 27, (1965), Seiten 239 bis 250 und C. Ringel et al (J. prakt. Chem., 4. Reihe, 26 (1964), Seiten 333 bis 339, beschrieben sind, erfolgen. Diese Methoden haben jedoch für die grosstechnische Durchführung noch nicht befriedigt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein wirtschaftliches Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 3-Methyl-

pyrazolcarbonsäure-(5) ist dadurch gekennzeichnet, dass man

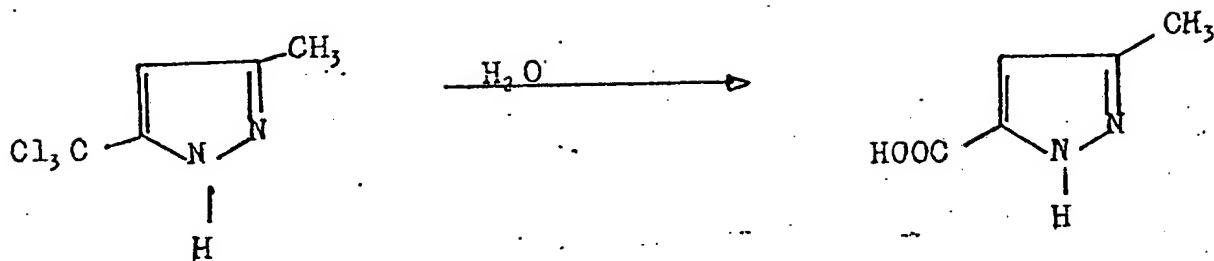
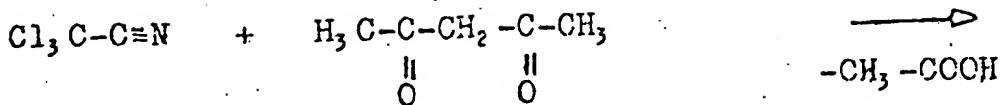
- a) Acetylaceton mit einem Überschuss von Trichloracetonitril zu 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on-(4) umsetzt,
- b) anschliessend mit conc. HCl unter Gewinnung von 1,1,1-Trichloracetylacetone behandelt,
- c) mit conc. Hydrazinhydrat den Ringschluss zu 3-Methyl-5-trichlormethylpyrazol durchführt und
- d) zu der gewünschten Carbonsäure hydrolysiert und diese gegebenenfalls reinigt.

Das neue Verfahren läuft demgemäß über folgende Zwischenstufen :

- a) 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on(4)
- b) 1,1,1-Trichloracetylacetone
- c) 3-Methyl-5-trichlormethylpyrazol.

Der Vorteil dieser neuen Darstellungsmethode liegt darin, dass die einzelnen Zwischenprodukte nicht separat aufgearbeitet werden müssen, sondern sie können direkt der nächsten Reaktionsstufe zugeführt werden. Dadurch erreicht man ausser einem Minimum an wirtschaftlichem Aufwand auch bessere und höhere Ausbeuten.

Dieser Syntheseweg entspricht dem nachstehenden Formelschema :



In der Arbeitsstufe (a) verwendet man vorzugsweise einen 60 bis 80 prozentigen Überschuss an Trichloracetonitril. Es ist ausserdem zweckmässig, einen Katalysator mitzuverwenden, z.B. eine Natriumacetatlösung.

In der Arbeitsstufe (c) wird gleichfalls mit Vorteil ein Überschuss der Reaktionskomponente, nämlich an Hydrazinhydrat, eingesetzt. Dieser Überschuss beträgt zweckmässig

30 bis 60 Prozent. Es kann ein 80 prozentiges wässriges Hydrat verwendet werden. In dieser Arbeitsstufe empfiehlt es sich, die Temperatur im Bereich von 0 bis 30°C zu halten. Eine Temperatur von +10°C ist sehr geeignet.

Die Umsetzungsprodukte der Arbeitsstufen (a), (b) und (c) können in Form der gewonnenen Rohprodukte weiterverarbeitet werden, insbesondere braucht das in Stufe (b) erhaltene 1,1,1-Trichloracetylacetone nicht destillativ gereinigt zu werden.

Die rohe 3-Methylpyrazolcarbonsäure-(5) kann aus Wasser umkristallisiert werden. Vorzugsweise fällt man sie jedoch aus einer sauren, insbesondere einer essigsauren methanolischen Lösung, mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel aus. Besonders geeignet für diesen Zweck ist Chloroform. Auf diese Weise lässt sich die gewünschte Carbonsäure in hoher Reinheit darstellen..

A u s f ü h r u n g s b e i s p i e l

Stufe a) : 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on-(4)

100,12 g Acetylacetone und 132,26 g Trichloracetonitril werden in 470 ml Methanol gelöst. Unter Rühren werden langsam 215 ml einer gesättigten Natriumacetatlösung zugegeben. Dabei erwärmt sich die Reaktionslösung auf etwa 60°C. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 2400 ml Wasser gegossen.

- 5 -

Das zunächst ölige Produkt verfestigt sich allmählich. Nach einer halben Stunde scharfen Röhrens wird abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen.

Das 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on-(4) wird auf der Nut sche angetrocknet und anschliessend direkt der nächsten Reak tionsstufe zugeführt.

Die Ausbeute liegt bei 90 Prozent der Theorie.

Der Schmelzpunkt beträgt 67°C (Hexan).

Stufe b) : 1,1,1-Trichloracetylaceton

202,49 g 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on-(4) werden kräftig mit 430 ml conc. Salzsäure verrührt.

Unter Erwärmung scheidet sich Ammonchlorid und öliges 1,1,1-Trichloracetylaceton ab. Nach dem Erkalten wird mit 360 ml Wasser versetzt und die ölige Schicht abgetrennt. Diese wird in Essigsäureäthylester gelöst und über Natriumsulfat getrocknet.

Das organische Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Die Ausbeute beträgt 90 Prozent der Theorie.

Der Brechungsindex liegt bei $\text{D}_{\text{D}}^{20} = 1,5244$.

Stufe c) : 3-Methyl-5-trichlormethyl-pyrazol

203,50 g 1,1,1-Trichloracetylaceton werden vorsichtig in eine Lösung von 77,18 g Hydrazinhydrat (80 prozentig) in 2600 ml Wasser, welches auf 10°C temperiert ist, unter Röhren

eingetragen. Nach dem Auskristallisieren von 3-Methyl-5-trichlormethylpyrazol, nach ca. 1 1/2 bis 2 Stunden, werden die weissen Kristalle abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen.

Stufe d) : 3-Methylpyrazolcarbonsäure-(5)

Das noch wasserfeuchte Produkt wird anschliessend sofort in 500 ml siedendes Wasser eingetragen. Nun wird solange auf Siedetemperatur gehalten, bis keine sauren Dämpfe mehr entweichen.

Die wässrige Lösung wird im Vakuum eingeengt.

Man erhält die rohe MPC in einer Ausbeute von 80 bis 90 Prozent.

Die Reindarstellung des Rohproduktes kann wie folgt vorgenommen werden :

a) Durch Umkristallisieren aus Wasser.

Dazu löst man 200 g Rohprodukt in 500 ml Wasser und kristallisiert nach bekannten Methoden um.

b) Durch Ausfällen mit Chloroform aus einer sauren methanischen Lösung.

Dazu löst man 10 g getrocknetes Rohprodukt unter Rühren in 80 ml Methanol, erhitzt zum Sieden und gibt 6 ml Eisessig dazu. Man filtriert ab, setzt 400 ml Chloroform zu, erhitzt erneut zum Sieden, um anschliessend bei Raumtemperatur oder unter Kühlung auskristallisieren zu lassen.

Der Schmelzpunkt der reinen MPC liegt bei 242°C.

609821/0955

Patentansprüche

D

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Methylpyrazolcarbon-säure-(5), dadurch gekennzeichnet, dass man

a) Acetylaceton mit einem Überschuss von Trichloracetonitril zu 1,1,1-Trichlor-2-aminopenten-2-on-(4) umsetzt,

b) anschliessend mit conc. HCl unter Gewinnung von 1,1,1-Trichloracetylaceton behandelt,

c) mit conc. Hydrazinhydrat den Ringschluss zu 3-Methyl-5-trichlormethylpyrazol durchführt und ..

d) zu der gewünschten Carbonsäure hydrolysiert und diese gegebenenfalls reinigt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Arbeitsstufe (a) mit einem Überschuss von 60 bis 80 Prozent an Trichloracetonitril gearbeitet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass in der Arbeitsstufe (c) mit einem Überschuss an Hydrazinhydrat gearbeitet wird, vorzugsweise mit einem Überschuss von 30 bis 60 Prozent.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Arbeitsstufe (c) bei einer Temperatur im Bereich

von 0 bis 30°C, vorzugsweise bei +10°C, durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Umsetzungsprodukt der Arbeitsstufe (a) als Rohprodukt weiter verarbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Umsetzungsprodukt der Arbeitsstufe (b) als Rohprodukt, insbesondere ohne destillative Reinigung, weiter verarbeitet.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Umsetzungsprodukt der Arbeitsstufe (c) als Rohprodukt hydrolysiert.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die in Arbeitsstufe (d) gewonnene 3-Methyl-pyrazolcarbonsäure-5 durch Ausfällen mit einem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise mit Chloroform, aus einer sauren, vorzugsweise essigsauren methanolischen Lösung, in hoher Reinheit darstellt.